

Fragen und Antworten zum Genome Editing und CRISPR/Cas9

Aktualisierte FAQ des BfR vom 01. August 2018

Genome Editing ist ein Sammelbegriff für neue Methoden, die es erlauben, zielgerichtete Eingriffe im Erbmateriale (Genom) einer Zelle durchzuführen. Insbesondere die Methode CRISPR/Cas9 verspricht eine Vielzahl von neuen Anwendungsmöglichkeiten. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) begleitet diese Entwicklung wissenschaftlich im Interesse des gesundheitlichen Verbraucherschutzes. Im Folgenden hat das BfR die wichtigsten Fragen zum Thema Genome Editing und insbesondere zu der Methode CRISPR/Cas9 beantwortet.

Die Bundesregierung hat sich im November 2016 zum Thema „Einstufung von und Umgang mit neuen Gentechnikverfahren“ geäußert.

<http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/18/103/1810301.pdf>

Eine wissenschaftliche Expertengruppe der Europäischen Kommission hat im April 2017 eine Einschätzung zu neuen Techniken in der landwirtschaftlichen Biotechnologie veröffentlicht.

http://ec.europa.eu/research/sam/pdf/topics/explanatory_note_new_techniques_agricultural_biotechnology.pdf

[Die rechtliche Einschätzung, ob Genome Editing zur Gentechnik gehört, hat der Europäische Gerichtshof \(EuGH\) in einem Urteil im Juli 2018 vorgenommen:](#)

<http://curia.europa.eu/juris/liste.jsf?language=de&td=ALL&num=C-528/16>

Was ist Genome Editing?

„Genome Editing“ bedeutet auf Deutsch „Bearbeitung der Erbinformation“. Unter diesem Begriff sind verschiedene neue molekularbiologische Methoden zusammengefasst, mit deren Hilfe sich genetische Informationen gezielt verändern lassen. Dazu zählen u. a. folgende Techniken: Mutagenese mit Hilfe von Zinkfinger-Nukleasen oder TALEN (Transcription Activator-like Effector Nuclease), Oligonukleotid-gesteuerte Mutagenese (OGM; engl.: ODM) und CRISPR/Cas9. Mit den Verfahren des Genome Editing können gezielte Veränderungen im Genom des Zielorganismus eingeführt werden. Dafür sind zwei Komponenten nötig: Ein Protein (Nuklease), das die DNA des Zielorganismus schneidet, und ein „Lotse“, der diese Nuklease an die gewünschte Stelle der DNA leitet. Dabei wird der „Lotse“ (je nach Technik ein Stück DNA, eine RNA oder ein Protein) passgenau so hergestellt, dass er die gewünschte Stelle im Genom des Zielorganismus „erkennt“. Die Nuklease kann entweder von außen in die Zelle eingebracht werden (CRISPR/Cas9, TALEN, Zinkfinger-Nuklease) oder natürlicherweise in der Zelle vorhanden sein (OGM).

Es kann eine Punktmutation (Austausch eines einzelnen DNA-Bausteins) oder eine Deletion (Wegfall eines einzelnen oder mehrerer DNA-Bausteine) entstehen. Es können aber auch ein oder mehrere DNA-Baustein(e) zugefügt werden (Insertion). Möglich ist auch, ein größeres Stück synthetische DNA in die Zelle einzuschleusen, welches dann bei der DNA-Reparatur ins Genom eingebaut wird.

Worin bestehen Unterschiede und Gemeinsamkeiten vom Genome Editing und herkömmlichen Verfahren der Pflanzenzüchtung?

Bei der herkömmlichen Pflanzenzüchtung (nicht gentechnische Verfahren) werden neben der natürlichen Kreuzung von Pflanzen auch spontane oder chemisch bzw. durch Bestrahlung ausgelöste Veränderungen im Pflanzengenom genutzt, ohne dass genau bekannt ist, an welchen Stellen im Genom die Veränderungen erfolgen. Daher müssen in einem anschließenden Selektionsprozess aus einer Vielzahl diejenigen behandelten Zellen bzw. Pflanzenklone identifiziert und selektiert werden, die die gewünschte(n) Veränderung(en) enthalten. Diese Techniken wurden bereits über 3000 Mal zur Herstellung neuer Pflanzenvarietäten erfolgreich genutzt. So wurden z. B. bestimmte Gerstensorten mit Hilfe von Gammastrahlen erzeugt.

Beim Genome Editing dagegen können Gene zielgenau verändert werden. Wie sich die Veränderung an dieser definierten Stelle gestaltet, hängt davon ab, wie die Werkzeuge beim Genome Editing eingesetzt werden (s.o.). In einigen Fällen lässt sich anhand des Ergebnisses (DNA-Sequenz) nicht unterscheiden, ob eine Mutation auf natürlichem Wege oder etwa durch eine neue Technik entstanden ist. Mit Hilfe des Genome Editing können aber auch genetische Varianten erzeugt werden, welche nicht auf natürlichem Wege entstehen.

Bedeutet Veränderungen an der Erbinformation automatisch ein gesundheitliches Risiko?

Die genetische Information, also der Bauplan zur Bildung und zur Aufrechterhaltung eines Organismus, ist als eine spezifische Abfolge von DNA-Bausteinen, den Nukleotiden, gespeichert (Nukleotidsequenz). Veränderungen an der genetischen Information werden als Mutationen bezeichnet. Sie können einzelne Bausteine betreffen oder größere DNA-Abschnitte umfassen und treten auch natürlich auf. So beträgt die natürliche Mutationsrate bei der Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*), einem häufig anzutreffenden Wildkraut, etwa eine Mutation pro 150.000 Kilobasenpaaren DNA-Bausteinen (kbp). Bei der Maus fand man natürliche Mutationsraten von 1-3 Mutationen pro 100.000 DNA-Bausteinen (kbp) pro Keimzelle und Generation. Veränderungen an der Erbinformation sind also Teil des Lebens.

In der herkömmlichen Pflanzenzüchtung und in der Tierzucht nutzt man seit Jahrzehnten Verfahren (z.B. Bestrahlung, erbgutverändernde Chemikalien), um diese natürliche Mutationsrate zu erhöhen und so neue genetische Variabilität für die züchterische Selektion neuer Sorten oder Rassen zu erzielen. Man schätzt, dass die klassische Mutagenesezüchtung mehr als 3000 Kulturpflanzenvarietäten hervorgebracht hat. Eine neu entstandene Art oder Sorte, ganz gleich ob durch natürliche Auslese, Züchtung oder gentechnische Verfahren erzeugt, zeichnet sich also durch genetische Veränderung(en) gegenüber dem Ausgangsorganismus aus.

Zur Abschätzung möglicher gesundheitlicher Risiken (Risikobewertung) existieren in der EU etablierte Verfahren und Leitlinien, die gemäß den gültigen gesetzlichen Bestimmungen eine Prüfung auf der Grundlage der verfügbaren wissenschaftlichen Informationen und Daten erlauben.

Wofür steht die Abkürzung CRISPR/Cas9?

CRISPR ist die englische Abkürzung von **C**lustered **R**egularly **I**nterspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats. Dies sind sich wiederholende DNA-Sequenzen, die im Erbgut vieler Bakterien auftreten und im Abwehrsystem der Bakterien eine wichtige Rolle spielen. Dringt ein Virus in ein Bakterium ein, baut die Zelle Teile der Virus-DNA in ihre CRISPR-Struktur ein. Gelangt erneut ein Virus mit dieser DNA in das Bakterium, wird es mit Hilfe der CRISPR-Abschnitte erkannt. Cas9 ist die Abkürzung von **C**RISPR-**a**ssociated protein **9**. Das Cas9-Enzym dockt an einem erkannten DNA-Abschnitt an und zerschneidet virale DNA.

Wie funktioniert CRISPR/Cas9?

CRISPR und Cas9 wurden ursprünglich als Teil eines Systems entdeckt, das Bakterien gegen das Eindringen von fremdem Erbgut durch Viren oder Plasmide schützt. CRISPR/Cas9 wird seit wenigen Jahren für ein spezielles Verfahren zum Genome Editing verwendet und weiterentwickelt:

Dem Enzym Cas9 muss lediglich eine so genannte guide-RNA angehängt werden („Lotsen“-Funktion) - sie übernimmt die Rolle der viralen DNA, d.h. die Erkennung. Findet Cas9 das dazu passende Stück genomischer DNA, schneidet es den Erbgutstrang. Dieser DNA-Bruch kann anschließend auf unterschiedliche Weise durch zelleigene Prozesse wieder repariert werden, wobei Mutationen entstehen können (s.o.).

Welche Anwendungsgebiete gibt es für Genome Editing?

Genome Editing ist vergleichsweise einfach durchzuführen sowie schneller und vor allem zielgenauer als bisherige Methoden (einschließlich gentechnischer Verfahren). Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler hoffen deshalb, dass mit Hilfe des Genome Editings in der Pflanzen- und Tierzucht ertragreichere oder krankheitsresistente Sorten und Rassen entstehen, wie z.B. mehlauresistenter Weizen oder kühl lagerbare Kartoffeln. Im Bereich der Medizin wird erwartet, dass durch Genome Editing Impulse für die Entwicklung von neuen Therapieverfahren für verschiedene Krankheiten entstehen. Solche Entwicklungen nehmen jedoch erhebliche Zeit in Anspruch, Erfolge sind nicht von heute auf morgen zu erwarten.

Wie können mögliche gesundheitliche Risiken für Verbraucherinnen und Verbraucher durch Genome Editing im Bereich Lebens- und Futtermittelsicherheit bewertet werden?

In der EU gilt der Grundsatz, dass Lebensmittel, die nicht sicher sind, nicht in Verkehr gebracht werden dürfen. Analog gilt, dass Futtermittel, die nicht sicher sind, nicht in Verkehr gebracht oder an der Lebensmittelgewinnung dienende Tiere verfüttert werden dürfen.

Mit Hilfe des Genome Editings können genetische Varianten erzeugt werden, welche sowohl auf natürlichem Wege als auch auf nicht natürlichem Wege entstehen könnten. Grundsätzlich können die etablierten Verfahren zur gesundheitlichen Risikobewertung von Lebens- und Futtermitteln aus genetisch veränderten Pflanzen auch auf die Risikobewertung von Pflanzen, die mit Hilfe vom Genome Editing generiert wurden, angewendet werden.

Aus Sicht der Expertengruppe der EU-Kommission ist eine Einzelfallprüfung erforderlich, um das Risiko von Organismen, die durch neue Techniken erzeugt wurden, zu bewerten.

Wie bei jeder Methode zur Änderung des Genoms kann auch bei der Anwendung vom Genome Editing nicht ausgeschlossen werden, dass andere Genabschnitte als die gewünschten verändert werden („off-target“-Ereignisse). Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand werden die Genome Editing-Techniken, sofern sie unter Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstandes angewendet werden, als sehr spezifisch angesehen. Daher wird derzeit in der Wissenschaft die Auffassung vertreten, dass sogenannte „off-target“-Ereignissen seltener auftreten als bei herkömmlichen Verfahren. Aufgrund der raschen Entwicklung in diesem Feld und der geringen Erfahrungen mit der technischen Anwendung vom Genome Editing besteht diesbezüglich jedoch noch Forschungsbedarf.

Zählt Genome Editing zur Gentechnik?

Das BfR als wissenschaftliche Institution trifft keine Entscheidung, wie Genome Editing juristisch einzustufen ist. Der Europäische Gerichtshof (EuGH) hat am 25.7.2018 entschieden: Grundsätzlich sind mittels Genome Editing erzeugte Organismen genetisch veränderte Or-

ganismen (GVO) im Sinne der GVO-Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Europäischen Rates und unterliegen somit der Gentechnikregulierung.

Aus dem EuGH-Urteil folgt ebenfalls, dass entsprechend hergestellte Produkte der Kennzeichnungspflicht für gentechnisch veränderte Organismen unterliegen und so für den Verbraucher kenntlich gemacht werden müssen.

Woran arbeitet das BfR im Bereich vom Genome Editing?

Im Mittelpunkt der Arbeit des Instituts steht der gesundheitliche Schutz des Menschen. Durch seine unabhängige wissenschaftliche Bewertung, Forschung und die transparente Kommunikation gesundheitlicher Risiken, trägt das BfR unparteilich zur Sicherheit von Lebens- und Futtermitteln, Produkten und Chemikalien bei. Vor diesem Hintergrund befasst sich das BfR unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten auch mit Genome Editing und befindet sich dabei im regelmäßigen Austausch mit nationalen, europäischen und anderen internationalen Institutionen.

So informierte das BfR mit dem Symposium „Neue Technologien zur Modifikation des Genoms“ am 6. Dezember 2016 über den aktuellen Stand des Wissens und bot eine Plattform zur Diskussion der vielfältigen Aspekte. Mit dieser Auftaktveranstaltung folgt das BfR seinem gesetzlichen Auftrag, mögliche, identifizierte und bewertete Risiken ausgewogen und wissenschaftlich fundiert zu kommunizieren.

Welche Rolle spielt die BfR-Kommission für Genetisch veränderte Lebens- und Futtermittel?

Die Mitglieder der BfR-Kommissionen beraten das BfR unabhängig und ehrenamtlich in offenen wissenschaftlichen Fachfragen. Die BfR-Kommissionen sind nicht an den Risikobewertungen des BfR beteiligt.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.